Aus dem gerichtlich-medizinischen Institut Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *S. Schönberg*

Die Beeinflussung der Resorption und der Ausscheidung des Arsens durch Adsorbentien und Opiate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Jessajas Leibowitz

aus Köln

BASEL 1934

Druck von Benno Schwabe & Co.

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät Basel
auf Antrag von Prof. S. Schönberg

Tag der Promotion: 6. März 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erweiterter Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 64. Jahrgang 1934, Nr. 41 und 43

4811

I

Bei der Aehnlichkeit des Bildes der Arsenikvergiftung mit anderen Krankheitsbildern ist es nicht verwunderlich, daß Arsenikvergiftungen in vivo fast nie diagnostiziert werden. Aber auch die pathologisch-anatomische Untersuchung muß in vielen Fällen versagen. Zunächst können bei der — freilich selteneren — zerebralen oder paralytischen Form der Arsenikvergiftung sichtbare Veränderungen an der Leiche überhaupt fehlen. Aber auch bei der gewöhnlichen gastro-intestinalen Vergiftungsform mit ihren typischen Veränderungen an den großen Organen ist der Sektionsbefund nur dann überzeugend, wenn er an *frischen* Leichen erhoben worden ist, und selbst da sind Verwechslungen mit anderen Affektionen, z. B. Cholera und gewissen Wurstvergiftungen, nicht ausgeschlossen. So bleibt als letztes Beweismittel, das aber auch in keinem Falle versagt, der bekanntlich sehr zuverlässige chemische Befund.

Wesentlich komplizierter ist die Beantwortung der Frage nach dem Wie der Vergiftung, die für die forensische Beurteilung entscheidend ist. Bei dem, besonders in früherer Zeit, fast ubiquitären Vorkommen des Arsens in Fabrikaten und in Gegenständen des täglichen Umganges und bei der Verwendung von Arsenik in Substanz, in Lösung oder in organischer Bindung als Therapeutika verschiedenster Art ist es nicht verwunderlich, daß Arsenvergiftungen unter verschiedensten Bedingungen und durch verschiedene unglückliche Umstände zustande kommen können, deren *Unterscheidung vom beabsichtigten Arsenikgiftmord* eine vielfach behandelte Aufgabe der gerichtlichen Medizin ist. Als erster hat wohl *Heffter* darauf hingewiesen, daß die *chronische* Form gewöhnlich durch Mißbrauch von arsenhaltigen Arzneimitteln oder gewerblich hervorgerufen wird und selten die Folge einer absichtlichen Vergiftung darstellt, da die andauernde unbeobachtete Beibringung geringen Mengen Arsenik nur ausnahmsweise möglich sei und bei der Unsicherheit und dem späten Eintritt des Erfolges nicht gern gewählt werde.

Die Unterscheidung zwischen der akuten As-Vergiftung durch eine hohe As-Dosis, die den Tod innerhalb ganz kurzer Frist be-

wirkt, und der chronisch-protrahierten, ist im allgemeinen leicht. Sie erfordert nur eine gesonderte Untersuchung der verschiedenen Organe. Bei der akuten As-Vergiftung (mit Ausnahme der seltenen zerebral-paralytischen Form) tritt der Tod rasch infolge von Zerstörungen im Magen-Darm-Kanal ein, bevor noch größere As-Mengen in die Blutbahn übergetreten sind; man findet daher das Gift hauptsächlich in den sogenannten „1. Wegen" und nur spurenweise in den „2. Wegen" wieder. Bei der chronischen Vergiftung ist der Gehalt der 1. Wege an Arsen gewöhnlich gering, dagegen treten gewisse Organe als As-Depots umso deutlicher in Erscheinung, je protrahierter der Vergiftungsverlauf ist. Als solche Depotorgane für Arsen hat zuerst *Heffter* besonders die Haare, ferner die Röhrenknochen und das Zentralnervensystem erkannt.

Die reichhaltige Literatur über das Schicksal des Arsens im Organismus klärt aber noch nicht alle die Verteilung und Ausscheidung betreffenden Fragen. Es kann daher vorkommen, daß die scheinbar so gründlich erforschte Arsenikvergiftung in gewissen Fällen noch heute zu schwierigsten toxikologischen Erwägungen führt, die auch schwerwiegende juristische Konsequenzen haben können. Gerade im Zusammenhang mit einem solchen Fall — dem bekannten Giftmordprozeß Dr. Riedel-Guala — sind in diesem Institut neue eingehende Untersuchungen über die Arsenikvergiftung ausgeführt worden.

Es ist bekannt, daß peroral aufgenommenes Arsen rasch resorbiert, im Blute weiter befördert und in den meisten Organen abgelagert, dann wieder in einer, den einzelnen Organen entsprechenden Zeit auf dem Blutweg durch verschiedene Ausgangspforten ausgeschieden wird. In der Lymphe und im Blutserum hat man As nie gefunden, wohl aber in den Blutkörperchen (*Schumburg*). Die Resorptionsgeschwindigkeit ist groß; schon nach 4 Stunden kann das Gift in Leber und Milz nachgewiesen werden (*Taylor*), und wenige Stunden darauf treten die ersten Spuren bereits im Gehirn, in den Muskeln und Knochen auf. Nur die Haare nehmen als ausgesprochenes Depotorgan für As in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein, denn ein Uebergang von Arsen in die Haare findet, wie schon erwähnt, nur statt, wenn der Vergiftete lange genug am Leben bleibt.

Schon die ältesten Untersuchungen (*Orfila* 1839) ergaben folgende Verteilung für eingeführtes Arsen bei akuter Vergiftung: Leber > Milz > Herz > Nieren > Lungen. Relativ früh (*Scolosuboff* 1875) wurde auch schon festgestellt, daß die Lokalisation des Arsens nach rascher und nach langsamer Vergiftung verschieden ist, und daß bei letzterer eine As-Anhäufung im Zentralnervensystem stattfindet. Diese älteren Untersuchungen litten unter

Mängeln der Methodik. Die ersten mit einer zuverlässigen As-Bestimmungsmethode ausgeführten Untersuchungen stammen von *Hamberg* und von *Ludwig*, die als wichtigstes Charakteristikum der akuten As-Vergiftung hervorhoben, daß das meiste Arsen in der *Leber* gefunden wird, während in allen übrigen Organen, einschließlich des Nervensystems, nur kleine Spuren vorkommen. Die zahlreichsten Untersuchungen über die Verteilung des Arsens im Körper bei akuten Vergiftungen sind von *Lesser* (1897) bei Sektionen an Vergifteten ausgeführt worden. Er bestimmte gesondert die in Speiseröhre, Magen und Duodenum einerseits, im Darm und seinem Inhalt andererseits und schließlich die in Leber, Nieren, Milz, Herz, Blut, Lungen, Gehirn, Knochen und Muskulatur enthaltenen As-Mengen. Das Ergebnis war, wie zu erwarten, daß sich der Hauptbefundort des Arsens in der Leiche mit der Länge des Intervalls zwischen Giftaufnahme und Tod vom Magen über den Darm nach den „2. Wegen" verschiebt.

Die ersten genaueren quantitativen Untersuchungen der Verhältnisse bei der eigentlichen chronischen As-Vergiftung sind von *Hamberg* ausgeführt worden, der die starken Abweichungen gegenüber dem Befund bei der akuten Vergiftung darauf zurückzuführen versucht, daß der größte Teil des Arsens aus dem Organismus während des Lebens entfernt wird. Damit ist erstmalig die entscheidende Bedeutung der *Ausscheidung* für das Verständnis der Verteilung des Arsens im Körper gestreift worden. Die weitere Literaturübersicht wird zeigen, daß diese wichtige Frage bis jetzt merkwürdigerweise keine eindeutige Beantwortung gefunden hat.

Interessante Vergleichsfälle über die *Verschiebung in der Arsenverteilung bei protahiertem Vergiftungsverlauf* ergeben sich aus den Mitteilungen von *Guscard* und von *Dutscher* und *Stul.*

Je nachdem der tödliche Erfolg einer einmaligen As-Applikation 1 Tag oder 9—20 Tage nach der Vergiftung eintritt, schwankt das Verhältnis der Arsenmengen in Gehirn und Leber zwischen 1 und 50. Daß aber auch bei chronischer Arsenvergiftung (bis zur Dauer von 6 Wochen) gelegentlich keine wesentlich andere As-Verteilung als bei der akuten As-Vergiftung gefunden wird, ergibt sich aus einem von *Underhill* mitgeteilten Fall.

Bang's Versuche beweisen schlagend, daß das Arsen nur oder vorwiegend allein bei chronischer Vergiftung im Nervensystem abgelagert wird. Im übrigen ergab sich hinsichtlich des absoluten As-Gehaltes der Organe die Reihenfolge: Leber > Knochen > Nieren > Lungen, hinsichtlich des relativen As-Reichtums dagegen die Reihenfolge: Nieren > Leber > Lungen.

Die Angaben über die Wege der Arsenausscheidung gehen weit auseinander, wobei freilich zu berücksichtigen ist, daß sie sich auf sehr verschiedene Formen der As-Vergiftung beziehen und daher z. T. miteinander gar nicht vergleichbar sind. Die Nichtberück-

sichtigung dieses Umstandes hat zur Folge, daß die zusammenfassende Literatur, z. B. die Lehr- und Handbücher, summarische Angaben machen, die in ihrer allgemeinen Form nicht zutreffen.

So heißt es bei *Erben*, daß die Gesamtausscheidung des Arsens im Harn innerhalb 10—30 Tagen $^1/_{10}$ der aufgenommenen Menge nicht überschreitet. Aehnlich geben *Meyer-Gottlieb* die Ausscheidung im Harn bei peroraler Eingabe beim Menschen und Hunde mit nur 4—14% an; ein größerer Teil soll sich im Kot finden, ein kleiner Teil in den Haaren gespeichert werden und bei der Abstoßung der Epidermoidalgebilde den Organismus verlassen, während ein sehr bedeutender Rest (20—80%) überhaupt nicht in nachweisbarer Art zur Ausscheidung gelangen soll. Die Originalliteratur erweist sich dagegen in dieser Hinsicht nicht als so eindeutig. *Hausmann* gibt auf Grund experimenteller Untersuchungen am Hunde die As-Ausscheidung im Harn mit 3—5% an, die Ausscheidung im Kot in frischen Fällen mit 70—80%, als Endzustand einer langen Gewöhnungszeit mit 25—30%.

Die Bedeutung der *Gewöhnung* für die Resorptionsverhältnisse hebt *Cloëtta* hervor, der beim Kaninchen und Hund ebenfalls sehr geringe As-Ausscheidung im Harn nach längerer Gewöhnung findet, während die Anfangsausscheidung im Harn bei seinen Versuchen bis zu 20% beträgt. Er führt diese Divergenz auf eine im Verlaufe der Gewöhnung fortschreitende Verschlechterung der Resorption aus dem Darm zurück, in der er das Wesen des Gewöhnungsvorganges erblickt.

Bloemendal findet nach großen As-Dosen 2—3% des As, nach kleinen Dosen beim Menschen 12% des As im *Harn* wieder. In derselben Größenordnung bewegen sich die Angaben von *Heffter*, der nach peroraler Applikation von Arsen an Patienten 8—14% des Giftes im Harn und bei Versuchen an As gewöhnten Hunden 4% des Giftes im Harn findet. Im Gegensatz zu diesen Angaben steht eine Reihe von Befunden, die für die *Niere* als wichtigstes As-Ausscheidungsorgan und somit für eine schnelle und weitgehende Resorption aus dem Darm sprechen. So findet *Salkowski* nach kleinen As-Gaben an Kaninchen 62% des Giftes im Harn wieder. Nach *Almquist* und *Welander* beträgt die As-Ausscheidung beim chronisch mit geringen As-Dosen behandelten Menschen ca. 50%. In neuerer Zeit hat schließlich *Bang* in Kenntnis der divergierenden Angaben der älteren Literatur Versuche über eine längere Zeit fortgesetzte Applikation geringer As-Dosen an normalen Personen angestellt und ebenfalls eine As-Ausscheidung von 50—60% im Harn innerhalb kurzer Zeit festgestellt.

Im Zusammenhange mit dem Falle Dr. Riedel-Guala ist die Frage nach dem Schicksal des Arsens im Organismus im hiesigen Institut erneut eingehend untersucht worden (*Blumenfeldt; Leibowitz*).

Kaninchen wurden mit einer einmaligen oralen As-Dose in Höhe von 10—50 mg pro kg Körpergewicht vergiftet, wobei die Tiere innerhalb 1½ Stunden bis 8 Tagen nach der Vergiftung eingingen bzw. getötet wurden. Wie zu erwarten, wurde die größte Menge des Arsens im *Mageninhalt* gefunden, falls das Kaninchen unmittelbar nach Einnahme des Giftes starb. Die Giftmengen im Magen fielen konstant ab, je länger das Tier lebte. Nach 7 Tagen war gewöhnlich überhaupt kein Arsen im Magen nach-

zuweisen. Auch die Magenwand zeigt von Anfang an einen hohen Arsengehalt, der langsamer abfällt als der des Mageninhaltes. Im *Darm* ist bis etwa zum 5. Tage nach der Vergiftung eine stete Zunahme zu konstatieren, von diesem Zeitpunkt an dagegen Abnahme. Die Darmwand zeigt im Beginn ziemlich hohen As-Gehalt; die Zunahme erreicht ihren Höhepunkt etwa am 2. Tage nach der Vergiftung und nimmt von dieser Zeit allmählich wieder ab. Insgesamt zeigt sich in den 1. Wegen eine regelmäßige Abnahme des Arsens mit Zunahme der Einwirkungsdauer; man kann fast davon sprechen, daß die gesamte As-Menge in den 1. Wegen der Einwirkungsdauer des Giftes umgekehrt proportional ist. Von den 2. Wegen ist die *Leber* etwa am 2. Tage nach der peroralen Giftaufnahme am giftreichsten; doch ist einerseits das Erstauftreten des Arsens in der Leber schon bei ganz kurzer Einwirkungsdauer festzustellen, wie andererseits auch bei sehr protrahiertem Verlauf noch Spuren von Arsen in diesem Organ zurückbleiben. Sehr früh nachweisbar ist das Auftreten des Arsens auch in den *Nieren*, deren As-Gehalt im übrigen keiner faßbaren Gesetzmäßigkeit unterliegt. In den *Knochen* tritt das Arsen in relativ großen Mengen schon frühzeitig auf, nimmt bis etwa zum 5. Tag zu und von da an — im Gegensatz zu den bisher genannten Organen — nur sehr langsam wieder ab. Die Knochen spielen also die Rolle eines Depotorgans. Im Fell ist in den ersten Tagen kein Arsen nachzuweisen. Die ersten Arsenspuren in den *Haaren* wurden in einigen Fällen am 5.—6. Vergiftungstag gefunden. Von da ab nimmt des As-Gehalt der Haare weiter zu, so daß sie schließlich einen beträchtlichen Teil (bis über $^1/_6$) der dem Kaninchen dargereichten As-Dosis aufnehmen.

Bei Vergiftung des Kaninchens mit eben letaler Dosis betrug die As-Ausscheidung im Harn nach eigenen Versuchen innerhalb 6—7 Tagen etwa 40%, im Kot etwa 15%, in den verschiedenen untersuchten Organen weitere ca. 30% der applizierten Giftmenge. Diese Ausscheidung durch die Niere ist größer als die Angaben der Literatur bei einmaliger As-Vergiftung und nähert sich den Befunden von *Bang* an chronisch mit As behandelten Menschen. Dagegen ist die As-Ausscheidung im Kot überraschend niedrig.

Blumenfeldt konnte auch interessante Feststellungen über die Rückausscheidung des schon vom Blut aufgenommenen Arsens durch den Verdauungstraktus machen. Nach intravenöser Injektion von Arsenik an Kaninchen war der Mageninhalt As-frei, Magenwand und Darmwand enthielten kleine, der Darminhalt aber relativ große As-Mengen.

Die Frage, in wieweit die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer As-Vergiftung auf Grund der As-Verteilung im Organismus auch zur Unterscheidung einer *subakuten*, d. h. durch mehrmalige As-Darreichung verursachten, As-Vergiftung von der einmaligen As-Darreichung dienen kann, ist ebenfalls im Zusammenhang mit dem Falle R.-G., wo diese Frage akut geworden war, von *Blumenfeldt* untersucht worden (vgl. auch nachfolgende Mitteilung). Er fand bei Applikation mehrfacher Giftdosen, daß bei Kaninchen, welche einige Tage nach der letzten As-Dosis eingingen, sich in den inneren Organen eine weitgehend übereinstimmende As-Verteilung zeigte, wie bei Kaninchen, bei welchen der Tod nach einmaliger Dosis eintrat. Eine Ausnahme bildete lediglich der schon erwähnte As-Befund im Fell. Eine Kumulation

von Arsen im Organismus nach mehrmaligen, in beträchtlichen Zeitabständen verabfolgten Dosen war nicht festzustellen, wohl aber eine Summation der As-Mengen nach zwei schnell aufeinander folgenden Applikationen. Diese Ergebnisse finden ihre Erklärung in der von *Leibowitz* festgestellten raschen Ausscheidung der Hauptmenge des aufgenommenen Arsens aus dem Kaninchenorganismus.

II

Die vorangehende Abhandlung zeigt, daß die Unterscheidung zwischen der ausgesprochen akuten und ausgesprochen chronischen As-Vergiftung im allgemeinen keine Schwierigkeiten bietet. Dagegen kann die Aufklärung des Mechanismus der Vergiftung in weniger extremen Fällen mit Hilfe der chemischen Analyse sehr schwierig sein, wobei gerade die Unterscheidung zwischen einer subakuten, d. h. etwas protrahiert verlaufenen einmaligen, und einer subchronischen, d. h. durch 2—3malige As-Eingabe verursachten, Vergiftung von größter forensischer Bedeutung zu sein vermag. Welche schwerwiegenden Konsequenzen sich daraus ergeben können, zeigt der bekannte Giftmordprozeß Dr. Riedel-Guala, dessen toxikologische Probleme den unmittelbaren Anlaß zu dieser Arbeit gaben.

Die Vergiftung trat mit allgemeinen Symptomen einer Magen-Darm-Affektion in Erscheinung, die zuerst auf den Genuß einer angeblich verdorbenen Speise zurückgeführt wurden. Nach vorübergehender Besserung nach 2 Tagen plötzliche Verschlimmerung mit den typischen Symptomen der akuten As-Vergiftung (Erbrechen, Kältegefühl, Krämpfe, Diarrhöe), welche zunächst anhielten, aber langsam nachließen. Vor dem Tode am 7.Tag wieder schwere Krankheitserscheinungen (Herzschwäche, Kältegefühl, Sehnervenlähmung, Pupillenverengerung, Aufhebung der Sehnenreflexe), die diesmal der nervösen Form der As-Vergiftung entsprachen. Die *Sektion* ergab Zeichen eines Darmkatarrhs mit parenchymatöser Degeneration und Verfettung von Herz, Nieren und Leber. Die chemische Untersuchung, die sich auf Leber, Dünndarm, Nieren, Blut, Hirn und Brust erstreckte, zeigte auffallend große Mengen von Arsen, und zwar sowohl in den inneren Organen wie im Darminhalt; es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß über 2 g As_2O_3, d. h. etwa das 10—15fache der im allgemeinen als letal angesehenen Dosis, appliziert worden waren. Sowohl aus den Krankheitserscheinungen und ihrem Ablauf als auch aus der Verteilung und der Menge des im Körper gefundenen Arsens wurde der Schluß auf eine mehrmalige, mindestens 2malige, Giftapplikation gezogen. Eine einmalige Gifteinnahme zu Beginn der Krankheit wurde unter Berücksichtigung der großen As-Mengen, die noch nach dem erst am 7. Tage erfolgten Tod in der Leiche gefunden wurden, ausgeschlossen; besonders der hohe As-Gehalt sowohl im Dünndarm wie in der Leber entsprach der Annahme einer kurz vor dem Tode wiederholten größeren Giftdosis.

Hier interessiert lediglich die toxikologische Seite. Insbesondere in der Arbeit von *Blumenfeldt* aus dem hiesigen Institut ist

erstmalig eingehend geprüft worden, ob die allgemeine Ansicht, aus der As-Verteilung in den einzelnen Organen auf ein- oder mehrmalige As-Verabreichung schließen zu können, durch positive experimentelle Versuche gestützt werden kann. Die Vergiftungsversuche an Kaninchen ergaben, daß der Vergleich der gefundenen As-Mengen im Magen-Darm-Kanal und in der Leber keinen sicheren Schluß darüber zuläßt, ob die Menge einmal oder in mehrfachen Dosen beigebracht wurde. Dagegen gibt der Vergleich der gefundenen Arsenmenge im Mageninhalte und in den Haaren eine sichere Antwort auf obige Frage (im Falle *Riedel* sind Magen und Haare nicht untersucht worden). Der große As-Gehalt der Leber ergibt aber (neben dem Ablauf und der Dauer der Krankheit) eine Stütze der Annahme, daß eine 2malige Applikation von Arsen erfolgt ist.

Ein neuer Gesichtspunkt wurde in die Diskussion durch *Bürgi* hineingetragen, der von Anfang an die Möglichkeit des Vorliegens einer starken einmaligen Vergiftung vertrat. *Bürgi* bestritt nicht die von den Experten Dr. *Fonio* und Prof. *Schoenberg* über den gewöhnlichen Verlauf der As-Ausscheidung aus dem Körper gemachten Ausführungen, ebenso wenig wie die späteren experimentellen Befunde von *Blumenfeldt*. Dagegen verlangte er die Berücksichtigung der Möglichkeit, daß im vorliegenden Fall eine medikamentöse Beeinflussung der Resorption und der Ausscheidung des Arsens erfolgt ist.

„Wesentlich schien mir zudem, daß Dr. *Riedel* seiner kranken Frau andauernd Opiate, aber auch große Mengen von Silikose, einem Aluminiumsilikat, gegeben hatte — in der Annahme, es handle sich um eine gewöhnliche Gastroenteritis. Dieses Präparat könnte . . . das Arsen durch Adsorption zeitweise zurückgehalten und an der Resorption gehindert, zeitweise, etwa nach der Einnahme von viel Flüssigkeit, wieder freigegeben haben."

Damit war eine Frage aufgeworfen, die auf Grund des bisher vorliegenden Untersuchungsmaterials nicht ohne weiteres beantwortet werden konnte. *Bürgi* erwähnt bereits das alteingeführte, angeblich als Adsorbens wirksame Antidotum arsenici und die Zweifelhaftigkeit seiner tatsächlichen Wirkung. Ein eingehendes Studium der Literatur zeigte, daß die Frage nach den Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen des Arsens noch nicht geklärt, während die Frage nach ihrer medikamentösen Beeinflussung überhaupt kaum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen war. Es konnte dahingestellt bleiben, ob die Gegensätzlichkeit der verschiedenen Angaben durch die Verschiedenheit der Versuchsobjekte (Menschen oder verschiedene Tierarten) und des Vergiftungsmodus (einmalige oder chronische Vergiftung) oder — was uns das Wahrscheinlichste scheint — die verschiedene Giftdosis ausreichend erklärt war. Jedenfalls war es klar, daß eine Beur-

teilung der Bürgi'schen Hypothese erst nach einer erneuten experimentellen Nachprüfung der Verhältnisse beim Uebertritt peroral aufgenommenen Arsens in die Blutbahn möglich sein konnte. Die unter diesem Gesichtspunkt ausgeführten Versuche am Kaninchen führten zu den im ersten Abschnitt niedergelegten Ergebnissen über die As-Ausscheidung im Harn und im Kot.

Ueber die Beeinflussung des Resorptions- und Ausscheidungsvorganges durch Pharmaka liegt bezüglich der Opiatwirkung im allgemeinen (d. h. ohne spezielle Berücksichtigung des Arsens) eine recht beträchtliche Literatur vor, die freilich keine eindeutigen Schlüsse zuläßt.

Bahnbrechend auf diesem Gebiete waren die älteren Untersuchungen von *Magnus* über die stopfende Wirkung der Opiumalkaloide. Er zeigte durch Versuche an der Katze, daß Morphin (bzw. Opium) den Uebertritt des Speisebreis aus dem Magen in den Darm — zumindest bei gewissen Durchfallformen — stark verzögert; dieses bedeutet eine Verlängerung der Dauer der Passage durch den Verdauungstraktus und läßt eine Veränderung auch in den Resorptionsverhältnissen als möglich erscheinen. Freilich ergaben die Versuche von *Magnus* gerade in Bezug auf das Verhalten des Dünn- und Dickdarms keinen deutlichen Hinweis auf deren Beeinflussung durch Morphium. Die Befunde von *Magnus* wurden später von *Hesse* und *Neukirch* bestätigt. Diese Autoren, ebenso wie *Takahashi*, konnten auch zeigen, daß der Hauptanteil der Wirkung der Opiumpräparate auf den Verdauungstraktus nicht dem Morphin selber, sondern seinen Begleitalkaloiden zukommt. Die Beeinflussung von Diarrhöen verschiedener Aetiologie durch Morphin und Opium ist ebenfalls an der Katze auch von *Padtberg* untersucht worden, der in gewissen Fällen die Ergebnisse von *Magnus* bestätigen, in anderen Fällen aber auch eine starke Morphinwirkung auf Dünn- und Dickdarm feststellen konnte. *Padtberg* vermutete bereits, daß der Morphineinfluß auf den Verdauungstraktus in der Norm und bei pathologischen Zuständen verschiedener Aetiologie sich ganz verschieden auswirken kann. Die Uebertragbarkeit der an den Tieren gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen prüfte *Zehbe*, der am normalen menschlichen Darm, und zwar besonders am Dickdarm, weniger am Dünndarm, eine starke Wirkung des Opiums und der Opiumderivate im Sinne der Ruhigstellung und der Aufhebung der Peristaltik fand, während die Wirkung am Magen nur gering war. *Zehbe* betonte aber auch die Verschiedenartigkeit der Morphinwirkung je nach der Art des Versuchsobjektes und nach dem Reizzustand des Magen-Darm-Kanals.

Zusammenfassend gewinnt man aus der Literatur den Eindruck, daß eine allgemein-gültige Charakterisierung der Wirkungsweise der Opiate auf den Magen-Darm-Kanal nicht möglich ist. Jedenfalls scheint es nicht zulässig, die „stopfende" Wirkung des Morphins ohne spezielle Nachprüfung auch für die Arsenikdiarrhöe ohne weiteres vorauszusetzen. Zu berücksichtigen ist auch noch die im Verlaufe einer vielfach wiederholten Applikation eintretende Veränderung in den Ausscheidungsverhältnissen und der Wirkungsweise des Morphins (*Cloëtta*).

Bezüglich der speziellen Beeinflussung der As-Vergiftung durch Morphin teilt nun *Joachimoglu* einen interessanten Fall mit, der in besonders enger Beziehung zu dem von uns zu behandelnden Problem steht: Jemand hatte 12 g Arsenik und dazu 1,4 g Morphinsalz genommen; es traten zunächst keine auffälligen Erscheinungen auf; erst 24 Stunden später wurde eine Magenspülung vorgenommen; der Mann blieb am Leben. *Joachimoglu* selber nimmt in diesem Fall eine — nicht ganz selten vorkommende — weit über die Norm hinausgehende Arsenikfestigkeit an; doch wird der Fall schon von *Meyer-Gottlieb* als Beispiel dafür angeführt, daß „die erwartete Wirkung von eingegebenen Medikamenten ausbleibt oder wenigstens ungemein verzögert wird, . . . wenn der Magen durch pharmakologische Mittel (Morphium, . . .) . . . motorisch gehemmt ist und seinen Inhalt nicht in das resorbierende Duodenum befördert".

Die obstipierende Wirkung der *Adsorbentien* ist altbekannt. Feinverteilte unlösliche Stoffe, wie eine Aufschwemmung von Aluminiumsilikaten, zu denen auch Silikose gehört, vermögen die Schleimhautoberfläche in feiner Schicht zu bedecken und vor dem Angriff chemischer Agentien einigermaßen zu schützen (*Görner*). Die Resorption von in Wasser gelösten Stoffen kann dadurch nicht unwesentlich verzögert und die Peristaltik verlangsamt werden. Adsorbentien vermögen im Magen-Darm-Kanal gewisse Gifte zu binden und dadurch unschädlich zu machen; freilich ist es zur sicheren Wirkung vorteilhaft, gleichzeitig nicht etwa ein Obstipans wie Morphin, sondern gerade Abführmittel zu geben, um das giftbeladene Adsorbens rasch aus dem Darm zu entfernen (*Adler*, *Meyer-Gottlieb*).

Die Wirkung der als *Antidotum arsenici* im Verein mit Eisenhydroxyd gegebenen Magnesia usta wurde weniger ihrem Adsorptionsvermögen als ihrer Fähigkeit, mit arseniger Säure ein unlösliches Salz zu bilden, zugeschrieben (*Meyer-Gottlieb*). Bei der experimentellen As-Vergiftung erwies sich das Antidot jedoch als wirkungslos (*de Busscher*). Eine Entgiftung von Arsenik erreichte *Labes* durch gleichzeitige Eingabe von Cystein bzw. anderen Thiolverbindungen. Hier handelt es sich ebenfalls um die Bildung einer unlöslichen chemischen Verbindung, also um einen von der evtl. Opiat- oder Adsorbenswirkung gänzlich verschiedenen Mechanismus.

Somit läßt die Literatur über die Opiat- und Adsorbentienwirkung auf den Magen-Darm-Kanal, speziell in ihrer Anwendung auf die As-Vergiftung keine Beantwortung der von *Bürgi* aufgeworfenen Frage zu. Besonders bedurfte die kombinierte Anwendung von Adsorbentien und Opiaten einer besonderen Nachprü-

fung, da zwischen ihnen eine Wechselwirkung möglich ist: es ist z. B. bekannt, daß Morphin und andere Alkaloide von Carbo medicinalis vollständig und anhaltend gebunden werden können (*Meyer-Gottlieb*). Wir stellten uns daher die Aufgabe, durch Untersuchungen von experimentellen As-Vergiftung bei gleichzeitiger Behandlung der Versuchstiere mit Opiaten, Adsorbentien oder beiden Gruppen von Pharmaka festzustellen, ob unter diesen Umständen eine derartige Verschiebung der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse erfolgt, daß die nachträgliche Sektion schon nach einmaliger As-Gabe eine Verteilung des Arsens im Organismus ergibt, die dem diskutierten Fall R. ähnlich ist.

Für das Kaninchen ermittelten wir als letale As-Dosis ca. 12 mg pro kg Körpergewicht, im Gegensatz zur älteren Literatur, die teils den viel niedrigeren Wert von 3 mg (*Rouger*), teils den höheren Wert von 25 mg (*Brouardel; de Busscher*) angibt. Das Gift wurde in Gestalt der Fowler'schen Lösung per Schlundsonde appliziert. Die ebenfalls peroral eingegebenen Medikamente waren: Pantopon (2%ige Lösung); das synthetische Aluminiumsilikat-Präparat Silikose der Fa. Hausmann; die gewöhnliche Carbo medicinalis. Der Dosierung des Pantopons in unseren Versuchen lag eine private Mitteilung von Dr. *Demole* (von den Hoffmann-La Roche-Werken, Basel) über die Wirksamkeit von Morphin am Kaninchen zu Grunde.

Die mit Fowler'scher Lösung allein oder zusammen mit Pantopon und Silikose behandelten Tiere starben entweder infolge der Vergiftung oder wurden zu bestimmter Zeit durch Nackenschlag getötet. Der Arsengehalt in aliquoten Proben der einzelnen Organe wurde nach der Halbmikromethode von *Ivar Bang* bestimmt, die sich bei unseren Serienuntersuchungen bestens bewährte.

In allen Fällen, in denen mehr als 2 ccm Fowler'sche Lösung (= 20,8 mg As_2O_3 bzw. 15,75 mg As) pro kg Körpergewicht eingegeben wurden, starben die Tiere sämtlich vor Ablauf von 36 Stunden, so daß diese Versuche für die direkte Beantwortung unserer, auf einen protrahierten Krankheitsverlauf bezüglichen Fragestellung nicht in Betracht kamen.

Von Bedeutung ist aber doch, daß gerade in diesen und in anderen Fällen, bei denen die Sektion relativ frühzeitig nach erfolgter Gifteingabe vorgenommen wurde, ein sehr deutlicher Einfluß des Pantopons auf die Verteilung des Arsens in Erscheinung trat, und zwar im Sinne eines um 12—24 Stunden *verzögerten Uebertritts* der Hauptmenge des Arsens aus dem Magen in den Darm.

Dieser Befund steht mit dem oben erwähnten, von *Joachimoglu* mitgeteilten Fall von Arsenik-Morphin-Vergiftung im Einklang, ebenso mit den älteren, auf die Behebung des Milchdurchfalls durch Morphin bezüglichen Untersuchungen von *Magnus*.

Dagegen scheint die Resorption des Arsens *nach* erfolgtem Uebertritt in den Darm durch Morphin nicht gehemmt zu werden, was ebenfalls mit den Befunden von *Magnus* im Einklang steht.

Am deutlichsten tritt diese Tatsache in den Versuchen mit etwas kleineren As-Dosen (um 1,5 ccm Fowler'sche Lösung pro kg Gewicht) in Erscheinung, wo die *Vor*behandlung des Tieres mit Pantopon eine

deutliche Hinauszögerung des letalen Effektes um 1—2 Tage bewirkt, während die erst *nach* der Vergiftung einsetzende Pantoponbehandlung wirkungslos bleibt. Bekanntlich fließen mit der Nahrung aufgenommene flüssige oder gelöste Substanzen bei ungehemmter Pyloruspassage an der Magenstraße entlang direkt in das Duodenum ab. Das eine Dauerkontraktion des Sphincter antri pylorici bewirkende Morphin kann in diesen Vorgang nur eingreifen, wenn es vor (oder spätestens zugleich mit) dem gelösten Gift appliziert wird.

Die den Vergiftungseffekt hinauszögernde Wirkung des Pantopons trat nicht in Erscheinung, wenn das Präparat *zugleich* mit Silikose oder Carbo medicinalis oder kurz nach diesen Adsorbentien gegeben wurde. Daß diese Erscheinung auf die Bindung der wirksamen Alkaloide durch die Adsorbentien zurückzuführen ist, wird durch die Tatsache bestätigt, daß eine nachträgliche Silikoseeingabe den durch Pantopon hervorgerufenen Pylorusschluß nicht aufzuheben vermag.

Durch einen direkten Kontrollversuch überzeugten wir uns von dem Adsorptionsvermögen der Silikose gegenüber Morphin: während am Chloroformauszug des alkalisch gemachten Pantopons die bekannten Farbreaktionen des Morphins (mit Nitrit oder mit konz. Salpetersäure) deutlich hervorzurufen sind, traten sie bei gleicher Behandlung des Filtrates einer Suspension von Silikose in Pantopon nicht oder nur spurenweise in Erscheinung.

Eine Wirkung der Silikose und der (nur einmal zur Anwendung gebrachten) Carbo medicinalis auf die Arsenverteilung tritt weniger deutlich in Erscheinung als die des Morphins. Von einer ausgesprochenen Verzögerung der Magenentleerung kann keine Rede sein. Dagegen gewinnt man den Eindruck, daß die Silikose, und zwar auch bei nachträglicher Applikation, durch adsorptive Bindung des Giftes sowohl seine Resorption durch die Darmwand in die Blutbahn als auch seine natürliche Ausscheidung verzögert.

Jedenfalls zeigt sich bei den Silikosetieren nach längerer Vergiftungsdauer eine stärkere Anhäufung des Arsens im Darminhalt. Eine stärkere Speicherung des Arsens in der Leber, wie etwa im Falle R., konnten wir hingegen bei unseren Silikoseversuchen nie beobachten.

Die Deutung dieser Versuchsergebnisse wurde durch die Tatsache kompliziert, daß weder der nachgewiesene As-Gehalt der 1. Wege, der nur den noch nicht im Kot zur Ausscheidung gelangten Rest darstellt, noch derjenige der 2. Wege, der keine Rechenschaft über den in der Blutbahn kreisenden und im Harn ausgeschiedenen Anteil abgibt, ein sicheres Maß für die Verteilung des Arsens diesseits und jenseits der Darmwandschranke darstellt. Zur sicheren Entscheidung der Frage nach dem Ausmaße und der Geschwindigkeit des Uebertritts des Arsens aus dem Darminhalt in die Blutbahn und der evtl. Beeinflussung dieser Faktoren durch die angewandten Pharmaka, war es somit nötig, den Verlauf der As-Ausscheidung im Kote und im Harn bei gleichzeitiger Appli-

kation von Pantopon und Silikose zu verfolgen und den Befund mit den Ergebnissen der Untersuchung der As-Ausscheidung beim nicht vorbehandelten Tier (*Leibowitz*, a. a. O.) zu vergleichen.

Von vorneherein war zu vermuten, daß die durch Morphin bewirkte Stillegung des Darms und dadurch bedingte Verzögerung in der Fortbewegung und Hinausbeförderung des Darminhaltes zu einem Uebertritt größerer As-Mengen in die Blutbahn führen würde, während die Bindung des Giftes an die Silikose sich resorptionshemmend auswirken sollte. Die Versuchsergebnisse bestätigten diese Ergebnisse vollauf.

Die Veränderung, die die Verteilung des ausgeschiedenen Arsens zwischen Harn und Kot unter dem Einfluß von Pantopon oder Silikose erfährt, entspricht ganz der zu erwartenden. Die verlängerte Verweilzeit des Giftes im Magen unter dem Einfluß von Pantopon äußert sich in einer ganz entsprechenden Verzögerung des Ausscheidungsbeginns sowohl durch den Darm als auch durch die Niere. Dem obstipierenden Einfluß des Pantopons auf den Darm entspricht die Tatsache, daß die Ausscheidung im Kote stärker als diejenige im Harn gehemmt ist, so daß das Verhältnis zwischen dem im Darm verbleibenden und dem in die Blutbahn übergetretenen Giftanteil sich zu Gunsten des letzteren verschiebt. Mit anderen Worten: unter dem Einfluß des eine Kotstauung bewirkenden Opiates muß die toxische Wirkung des eingenommenen Arsens eine Verstärkung erfahren!

Entsprechend der Wirkungslosigkeit der Silikose auf den Mechanismus des Pylorusschlusses zeigt das Erstauftreten des Arsens im Harn in den Arsenik-Silikose-Versuchen keine Verspätung. Die Ausscheidung im Kote ist ebenfalls kaum verzögert und nicht verringert, sondern eher etwas vermehrt. Dementsprechend bewirkt die Silikose — im Gegensatz zur Pantoponwirkung — auch keine Vermehrung, sondern eher eine Verminderung des resorbierten Arsens. Offenbar wird das Arsen im Darminhalt durch das Adsorbens festgehalten und mit ihm zusammen ausgeschieden.

Schließlich haben wir noch an einigen Tieren geprüft, ob die As-Verteilung im Organismus nach mehrmaliger Giftapplikation unter dem Einfluß von Morphin und Silikose ein wesentlich anderes Bild ergibt als bei den entsprechenden Versuchen *Blumenfeldt*'s ohne Anwendung von Opiaten oder Adsorbentien.

Die Versuche zeigen, daß die zweimalige Giftapplikation einfach als Addition der Giftwirkungen in Erscheinung tritt, zumindest insoweit als diese in der Verteilung des Arsens über die verschiedenen Organe zum Ausdruck kommt. Das von *Blumenfeldt* im Anschluß an *Heffter* aufgestellte Kriterium zur Unterscheidung zwischen einmaliger und mehrmaliger As-Vergiftung: Vergleich der

As-Mengen im Mageninhalte und in den Haaren, behält seine Gültigkeit auch im Falle der gleichzeitigen Applikation von Opiaten oder Adsorbentien.

Während es uns nach einmaliger Giftapplikation trotz der durch das Pantopon bewirkten Verzögerung der Giftwirkung nie gelang, beim Zeitpunkt des Auftretens von Arsen in den Haaren noch einen As-Rest im Magen nachzuweisen, gelang dieses sehr wohl nach der wiederholt ausgeführten Giftdarreichung.

Zusammenfassung

1. Nach einmaliger As-Vergiftung mit letaler oder subletaler Dosis wird vom Kaninchen innerhalb 5—7 Tagen ca. 40% des Giftes im Harn und ca. 15% im Kote ausgeschieden.

2. Die durch Opiate (Pantopon) oder Adsorbentien (Silikose, Carbo medicinalis) bewirkte Veränderung in den Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen des Arsens sind nicht von grundsätzlicher Bedeutung.

3. Infolge der durch Morphin hervorgerufenen Dauerkontraktion des Sphinkter antri pylorici bewirkt Pantopon, sofern es vor oder gleichzeitig mit dem Arsenik eingegeben wird, eine starke Verzögerung des Uebertritts des Giftes aus dem *Magen* in den Darm und für die Dauer dieser Verzögerung ein Ausbleiben der Giftresorption. Nachträgliche Pantoponeingabe vermag diesen Effekt nicht hervorzurufen.

4. Die Resorption des Arsens aus dem *Darm* wird durch Pantopon nicht gehemmt, dagegen wird die Dauer der Darmpassage infolge Hemmung der Darmperistaltik verlängert. Daher ist unter dem Einfluß des Pantopons die Möglichkeit eines vermehrten Uebertritts von Arsen aus dem Darm in die Blutbahn, gegeben.

5. Die As-Ausscheidung im Harn wird unter der Einwirkung von Pantopon etwas erhöht, die Ausscheidung im Kote etwas erniedrigt.

6. Silikose ist auf den Mechanismus der Magenentleerung ohne Einfluß. Im Darm wird das Arsen von Silikose mehr oder weniger gebunden, so daß die Resorption gehemmt wird.

7. Die Ausscheidung des Arsens im Harn ist unter der Einwirkung von Silikose etwas herabgesetzt, die Ausscheidung im Kote etwas gesteigert.

8. Die Wirkung des Pantopons auf die As-Resorption und -Ausscheidung wird durch gleichzeitige große Dosen Silikose aufgehoben, da letztere die wirksamen Alkaloide des Pantopons adsorptiv bindet.

9. Auch bei Behandlung der As-Vergiftung mit Pantopon oder Silikose behält der Vergleich der gefundenen As-Mengen im Magen und in den Haaren seine Bedeutung als Unterscheidungs-

merkmal zwischen einmaliger und mehrmaliger As-Verabfolgung bei.

Die Versuche am Kaninchen ergeben keinen Anhaltspunkt für die Annahme, daß bei Verwendung von Opiaten und Adsorbentien eine derartige Verschiebung in der As-Verteilung im Organismus hervorgerufen wird, daß der chemische Befund (z. B. bei der Sektion des Falles R.-G.) zwanglos auf eine einmalige As-Verabfolgung zurückgeführt werden könnte.

Almquist und *Welander:* Nord. med. ark. 1900, Nr. 23, zit. nach Bang, l. c. — *Bang:* Biochem. Zschr. 165. — *Bloemendal:* Diss. Leyden 1908. — *Blumenfeldt:* Dtsch. Zschr. f. gerichtl. M. 15. — *Chittenden* und *Smith:* Jber. d. Tierchem. 1885. — *Cloëtta:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 54. — *Denigès:* Ann. Chim. et phys. (8) 5. — *Dutscher* und *Stul:* Journ. Amer. chem. Soc. 36. — *Eckeley:* Journ. Amer. chem. Soc. 35. — *Erben:* Vergiftungen, Bd. VII, 1. — *v. Dittrichs:* Hdb. d. ärztl. Sachverst.-Tätigkeit. — *Garnier:* Compt. rend. 67. — *Guscard:* Journ. pharm. et chim. 77. — *Hamberg:* Sv. L. förhandl., zit. nach Bang, l. c. — *Hausmann:* Pflüg. Arch. 113. — *Heffter:* Arch. intern. pharmacodyn. 15; Vrtljschr. f. gerichtl. M. 49. — *Lesser:* Vrtljschr. f. gerichtl. M. 14, 15. — *Ludwig:* Zschr. f. analyt. Chem. 20. — *Meyer-Gottlieb:* Exper. Pharmak., 8. Aufl. — *Salkowski:* Biochem. Zschr. 13. — *Schumburg:* Vrtljschr. f. gerichtl. M. 5, 6. — *Scolosuboff:* Bull. Soc. chim. 24. — *Taylor:* Die Gifte 2; deutsch von *Seideler.* — *Underhill:* Journ. biol. Chem. 19.

Adler: W. kl. W. 1912. — *Bang:* Biochem. Zschr. 161, 165. — *Blumenfeldt:* D. Zschr. f. gerichtl. Med. 15. — *Brouardel:* Thèse Paris 1897, zit. nach *Cloëtta,* l. c. — *Bürgi:* Samml. v. Vergiftungsfällen, 1933. — *de Busscher:* Arch. intern. pharmacodyn. 10, 50. — *Cloëtta:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 50, 54. — *Görner:* M. m. W. 1907. — *Heffter:* Vjschr. f. gerichtl. M. 49. — *Hesse* und *Neukirch:* Pflügers Arch. 151. — *Joachimoglu:* Klin. Wschr. 1922. — *Labes:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 141. — *Magnus:* Pflügers Arch. 115, 122. — *Meyer-Gottlieb:* Exper. Pharmakologie, 8. Aufl. — *Padtberg:* Pflügers Arch. 129, 139. — *Rouger:* Thèse Nancy 1875, zit. nach *Cloëtta,* l. c. — *Takahashi:* Pflügers Arch. 159. — *Zehbe:* Ther. Mh. 27.

Anhang

Beschreibung der Versuche

Kaninchen Nr. 1. Gewicht 2800 g, erhält 41,6 mg As_2O_3. Tod am 4. Tag. Sektionsgewicht 2500 g.

Kaninchen Nr. 2. Gewicht 2650 g, erhält 3 g Silikose und 1 Stunde später 41,6 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 3—4 g Silikose. Tod am 5. Tag. Sektionsgewicht 2300 g.

Kaninchen Nr. 3. Gewicht 2850 g, erhält 41,6 mg As_2O_3 zugleich mit 3 g Silikose, hiernach täglich in 2 Portionen 3—4 g Silikose. Tod nach 70 Stunden. Sektionsgewicht 2400 g.

Kaninchen Nr. 4. Gewicht 2550 g, erhält 5 ccm Pantopon und 1 Stunde später 41,6 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 5 ccm Pantopon. Tod am 6. Tag. Sektionsgewicht 2200 g.

Kaninchen Nr. 5. Gewicht 2700 g, erhält 62,4 mg As_2O_3. Tod nach 20 Stunden. Sektionsgewicht 2550 g.

Kaninchen Nr. 6. Gewicht 2400 g, erhält 5 g Silikose und 62,4 mg As_2O_3. Tod nach 14 Stunden. Sektionsgewicht 2350 g.

Kaninchen Nr. 7. Gewicht 2950, erhält 6 ccm Pantopon und 62,4 mg As_2O_3, am nächsten Tag noch 3 ccm Pantopon. Tod nach etwa 33 Stunden. Sektionsgewicht 2950 g.

Kaninchen Nr. 8. Gewicht 2550 g, erhält 5 g Silikose, 6 ccm Pantopon und 62 mg As_2O_3, am nächsten Tag noch 3 g Silikose und 3 ccm Pantopon. Tod nach etwa 24 Stunden. Sektionsgewicht 2500 g.

Kaninchen Nr. 9. Gewicht 3100 g, erhält 7,5 ccm Pantopon und ½ Stunde später 62,4 mg As_2O_3, am nächsten Tag noch 5 ccm Pantopon. Tod nach 18 Stunden. Sektionsgewicht 3100 g.

Kaninchen Nr. 10. Gewicht 3250 g, erhält 62,4 mg As_2O_3 und 1 Stunde später 7,5 ccm Pantopon, am nächsten Tag noch 5 ccm Pantopon. Nach 18 Stunden durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 3150 g.

Kaninchen Nr. 11. Gewicht 2900 g, erhält 7,5 ccm Pantopon und 5 g Silikose und 1 Stunde später 62,4 mg As_2O_3. Tod vor Ablauf von 14 Stunden. Sektionsgewicht 2850 g.

Kaninchen Nr. 12. Gewicht 2600 g, erhält 41,6 mg As_2O_3. Tod am 5. Tag. Sektionsgewicht 2400 g.

Kaninchen Nr. 13. Gewicht 2450 g, erhält 31,2 mg As_2O_3. Am 7. Tag durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 2400 g.

Kaninchen Nr. 14. Gewicht 2600 g, erhält 5 ccm Pantopon und 31,2 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 5 ccm Pantopon. Am 8. Tag durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 2400 g.

Kaninchen Nr. 15. Gewicht 2500 g, erhält 31,2 mg As_2O_3 und 5 ccm Pantopon, hiernach täglich in 2 Portionen 5 ccm Pantopon. Tod am 6. Tag. Sektionsgewicht 2250 g.

Kaninchen Nr. 16. Gewicht 2300 g, erhält 3 g Carbo medicinalis und 31,2 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 3 g Carbo medicinalis. Tod am 8. Tag. Sektionsgewicht 2200 g.

Kaninchen Nr. 17. Gewicht 2300 g, erhält 3 g Silikose und 31,2 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 3 g Silikose. Am 8. Tag durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 2250 g.

Kaninchen Nr. 18. Gewicht 2300 g, erhält 3 g Silikose und 26 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 3 g Silikose und am 4. Tag erneut 26 mg As_2O_3. 2 Tage nach der zweiten Vergiftung durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 2000 g.

Kaninchen Nr. 19. Gewicht 2150 g, erhält 5 ccm Pantopon und 26 mg As_2O_3, hiernach täglich in 2 Portionen 5 ccm Pantopon und am 5. Tag erneut 26 mg As_2O_3. 3 Tage nach der zweiten Vergiftung durch Nackenschlag getötet. Sektionsgewicht 2100 g.

Tabelle A

Verteilung des Arsens im Körper nach einmaliger Eingabe

Von den in der oben beschriebenen Weise vorbehandelten, an den Folgen der Vergiftung gestorbenen oder durch Nackenschlag getöteten Tieren wurden die Organe bzw. deren Inhalt frisch entnommen und gewogen. Die Arsenbestimmungen wurden nach der Methode von *Ivar Bang* jeweils in 10 g-Proben ausgeführt und auf die Gesamtmenge umgerechnet. Nur bei Knochen und Fell haben wir wegen der umständlichen und zeitraubenden Feststellung ihres Gesamtgewichtes die von *Blumenfeldt* ermittelten Durchschnittsgewichte von 160 g für Knochen und 200 g für Fell unserer Rechnung zu Grunde gelegt.

In der folgenden Tabelle bedeuten jeweils: die 1. Zahl = mg As in der 10 g-Probe; die 2. Zahl = Gewicht des Organs in g; die 3. Zahl = As-Gehalt des Gesamtorgans in mg; die 4. Zahl = As-Gehalt des Gesamtorgans in % der Gesamtdosis.

Nr.	Magenwand	Mageninhalt	Darmwand	Darminhalt	Leber	Nieren	Knochen	Gehirn	Fell
1	0,197	0,146	0,255	0,842	0,340	—	0,083	—	—
	30	110	95	120	90	17	160	—	—
	0,59	1,61	2,42	10,10	3,06	0,69	1,33	—	—
	2	5	8	32	10	2	4	—	—
2	0,118	0,182	0,307	0,593	0,185	0,220	0,046	—	0,0
	30	130	110	210	105	20	160	7	200
	0,35	2,37	3,38	12,45	1,94	0,44	0,74	0,09	0,0
	1	8	11	40	6	1	2	Spur	0,0
3	0,159	0,195	0,202	0,819	0,362	—	—	—	—
	25	100	100	180	80	16	—	—	—
	0,40	0,95	2,02	14,72	2,90	0,55	—	—	—
	1	6	6	47	9	2	—	—	—
4	0,081	0,011	0,364	0,576	0,340	—	—	—	0,088
	30	130	85	190	100	17	—	—	200
	0,24	0,14	3,09	10,95	3,40	1,06	—	—	1,76
	1	Spur	10	35	11	3	—	—	6
5	0,446	0,653	0,305	1,187	0,432	—	0,059	—	—
	40	105	80	150	95	19	160	6	—
	1,78	6,86	2,44	17,80	4,10	0,55	0,94	0,18	—
	4	15	5	38	10	1	2	Spur	—
6	0,435	0,818	0,142	0,803	0,321	0,075	—	—	—
	30	120	100	235	90	20	—	—	—
	1,30	9,82	1,42	18,88	2,89	0,15	—	—	—
	3	21	3	40	6	Spur	—	—	—
7	0,646	0,146	0,093	0,630	0,266	—	—	—	—
	35	140	120	155	90	—	—	—	—
	2,26	20,44	1,12	10,26	2,39	—	—	—	—
	5	43	2	22	5	—	—	—	—
8	0,451	0,612	0,350	1,561	—	—	—	—	—
	30	150	110	140	—	—	—	—	—
	1,35	9,18	3,85	21,85	—	—	—	—	—
	3	19	8	46	—	—	—	—	—
9	0,817	2,448	0,367	0,254	—	—	—	—	—
	30	115	80	190	—	—	—	—	—
	2,45	28,15	2,94	4,83	—	—	—	—	—
	5	60	6	10	—	—	—	—	—

Nr.	Magen-wand	Magen-inhalt	Darm-wand	Darm-inhalt	Leber	Nieren	Kno-chen	Gehirn	Fell
10	0,363	1,352	0,315	1,093	—	—	—	—	—
	25	90	80	140	—	—	—	—	—
	0,91	12,17	2,52	15,30	—	—	—	—	—
	2	26	5	32	—	—	—	—	—
11	0,322	1,989	0,282	0,664	—	—	—	—	—
	40	85	100	210	—	—	—	—	—
	1,29	16,91	2,82	13,94	—	—	—	—	—
	3	36	6	29	—	—	—	—	—
13	0,035	0,0	0,056	0,046	0,093	—	0,061	—	0,063
	30	150	70	195	120	15	160	6	200
	0,10	0,0	0,39	0,80	1,12	0,05	0,98	0,03	1,26
	Spur	0,0	2	4	5	Spur	4	Spur	5
14	0,0	0,0	0,036	0,142	0,019	—	—	—	0,081
	20	105	125	240	100	19	—	—	200
	0,0	0,0	0,45	3,41	0,19	0,0	—	—	1,62
	0,0	0,0	2	14	1	0,0	—	—	7
16	0,0	0,0	0,033	0,142	0,059	0,0	0,020	—	0,090
	40	110	95	160	90	20	160	—	200
	0,0	0,0	0,31	2,27	0,53	0,0	0,32	—	1,80
	0,0	0,0	1	10	2	0,0	1	—	8
17	0,0	0,0	0,012	0,095	—	—	—	—	0,043
	45	130	80	140	—	—	—	—	200
	0,0	0,0	0,10	1,33	—	—	—	—	0,86
	0,0	0,0	Spur	6	—	—	—	—	4

Tabelle B

Die Arsenausscheidung im Harn und im Kot

Harn und Kot wurden gesondert gesammelt und in den ersten Tagen in 24 Stunden-Portionen, in den späteren Tagen in 48 Stunden-Portionen auf ihren As-Gehalt untersucht.

Es bedeuten jeweils: die 1. Zahl = As in mg; die 2. Zahl = As in % der Gesamtdosis.

Nr.	Tage	1.	2.	3.	4.—5.	6.—7.
12	Harn	2,24 7	1,80 6	4,14 13	3,22 10	—
	Kot	0,12 Spur	0,55 2	1,25 4	1,46 5	—
13	Harn	1,90 8	2,34 10	2,70 11	2,89 12	1,22 5
	Kot	0,0 0	0,41 2	0,93 4	1,38 6	0,58 2

Nr.	Tage	1.	2.	3.	4.—5.	6.—7.
14	Harn	0,09 Spur	0,39 2	3,86 16	5,23 22	3,63 15
	Kot	0,0 0	0,0 0	0,40 2	0,91 4	0,75 3
15	Harn	0,0 0	0,74 3	4,27 18	6,58 28	—
	Kot	0,0 0	0,10 Spur	0,08 Spur	0,79 3	—
16	Harn	1,24 5	1,18 5	1,03 4	1,75 7	1,01 4
	Kot	0,0 0	0,06 Spur	0,66 3	1,96 8	1,50 6
17	Harn	0,95 4	1,55 7	1,84 8	2,27 10	2,25 10
	Kot	0,08 Spur	0,25 1	1,41 6	1,47 6	1,94 8

Tabelle C

Die Verteilung des Arsens im Körper nach mehrfacher Eingabe

Einteilung vgl. Tabelle A

Nr.	Magen-wand	Magen-inhalt	Darm-wand	Darm-inhalt	Leber	Fell
18	0,110	0,305	0,138	0,280	0,236	0,102
	40	110	100	170	70	200
	0,44	3,35	1,38	4,76	1,65	2,04
	1	8	3	12	4	5
19	0,363	0,450	0,192	0,181	0,105	0,043
	20	125	105	210	120	200
	0,73	5,62	2,02	8,04	1,26	0,86
	2	14	5	20	3	2